

RESISTÊNCIA AOS TRATAMENTOS DA SÍFILIS: DESAFIOS E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

RESISTANCE TO SYPHILIS TREATMENTS: CHALLENGES AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES

RESISTENCIA A LOS TRATAMIENTOS DE LA SÍFILIS: RETOS Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Ana Iolanda Leal Ratsbone¹

Erica Nayara de Sousa Santos²

Karla Vitória Pereira Brito³

Maria Auxiliadora de Sousa Santos⁴

Maria Clara Santos Silva⁵

Rebeca Kauany Souza⁶

Bianca de Sousa Leal⁷

Lara Priscila Freitas Ferreira⁸

RESUMO: Esse artigo buscou investigar os fatores associados à resistência ao tratamento da sífilis, além de explorar novas alternativas terapêuticas que possam contribuir para o aprimoramento do controle da infecção. No Brasil, os casos de sífilis adquirida aumentaram em 742,47% entre 2011 e 2021, ressaltando a necessidade de estratégias eficazes de diagnóstico, tratamento e prevenção. Diante desse cenário, esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, com abordagem qualitativa e descritiva, visando analisar os fatores associados à resistência ao tratamento da sífilis e explorar alternativas terapêuticas recentes. A busca de materiais foi realizada em bases de dados científicas reconhecidas, considerando publicações entre 2015 e 2025. Foram incluídos artigos originais, estudos qualitativos e quantitativos, revisões narrativas e diretrizes clínicas, enquanto publicações não indexadas e estudos não revisados por pares foram excluídos. A análise dos dados foi organizada em eixos temáticos, permitindo uma compreensão aprofundada dos desafios no manejo da sífilis e das novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento. A pesquisa promoveu atualização do conhecimento sobre o tema e expandiu perspectivas para estratégias de aprimoramento do cuidado clínico e formulação de políticas públicas eficazes no combate à resistência antimicrobiana.

2321

Palavras-chave: Sífilis. Resistência ao tratamento. Alternativas terapêuticas.

¹Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

²Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

³Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

⁴Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

⁵Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

⁶Discente, Associação de Ensino Superior do Piauí (AESPI).

⁷Mestre em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI).

⁸Mestre em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí (UFPI).

ABSTRACT: This article sought to investigate the factors associated with resistance to syphilis treatment and explore new therapeutic alternatives that may contribute to improving infection control. In Brazil, cases of acquired syphilis increased by 742.47% between 2011 and 2021, highlighting the need for effective diagnostic, treatment, and prevention strategies. Given this scenario, this research consists of an integrative literature review, with a qualitative and descriptive approach, aiming to analyze the factors associated with resistance to syphilis treatment and explore recent therapeutic alternatives. The search for materials was conducted in recognized scientific databases, considering publications between 2015 and 2025. Original articles, qualitative and quantitative studies, narrative reviews, and clinical guidelines were included, while non-indexed publications and non-peer-reviewed studies were excluded. Data analysis was organized into thematic axes, allowing for an in-depth understanding of the challenges in syphilis management and the new therapeutic approaches under development. The research contributed to updating knowledge on the topic and supported strategies to improve clinical care and the formulation of effective public policies to combat antimicrobial resistance.

Keywords: Syphilis. Treatment resistance. Therapeutic alternatives.

RESUMEN: Este artículo buscó investigar los factores asociados a la resistencia al tratamiento de la sífilis, además de explorar nuevas alternativas terapéuticas que puedan contribuir al perfeccionamiento del control de la infección. En Brasil, los casos de sífilis adquirida aumentaron un 742,47% entre 2011 y 2021, lo que resalta la necesidad de estrategias eficaces de diagnóstico, tratamiento y prevención. Ante este escenario, la presente investigación consiste en una revisión bibliográfica integradora, con un enfoque cualitativo y descriptivo, cuyo objetivo es analizar los factores asociados a la resistencia al tratamiento de la sífilis y explorar alternativas terapéuticas recientes. La búsqueda de materiales se realizó en bases de datos científicas reconocidas, considerando publicaciones entre 2015 y 2025. Se incluyeron artículos originales, estudios cualitativos y cuantitativos, revisiones narrativas y guías clínicas, mientras que se excluyeron publicaciones no indexadas y estudios no revisados por pares. El análisis de los datos se organizó en ejes temáticos, lo que permitió una comprensión más profunda de los desafíos en el manejo de la sífilis y de los nuevos enfoques terapéuticos en desarrollo. La investigación promovió la actualización del conocimiento sobre el tema y amplió las perspectivas para el diseño de estrategias orientadas al perfeccionamiento del cuidado clínico y a la formulación de políticas públicas eficaces en el combate a la resistencia antimicrobiana.

2322

Palavras-chave: Sífilis. Resistencia al tratamiento. Alternativas terapéuticas.

INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) abrangem uma ampla gama de condições causadas por agentes virais, bacterianos ou outros microrganismos. Elas são, na maioria das vezes, transmitidas por meio de relações sexuais desprotegidas e podem afetar indivíduos em diferentes faixas etárias, desde a gestação até a idade avançada (BRASIL, 2019). Essas infecções representam um grave problema de saúde pública global. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2021, foram registrados aproximadamente 376,4

milhões de casos de ISTs curáveis entre pessoas de 15 a 49 anos, impactando principalmente populações vulneráveis e com dificuldade de acesso a serviços de saúde (OMS, 2021).

Em resposta a esse cenário, a 74^a Assembleia Mundial da Saúde aprovou novas estratégias para combater as ISTs no período de 2022 a 2030, estabelecendo ações prioritárias com metas para sua eliminação (OMS, 2021). Contudo, apesar dos avanços em prevenção e tratamento, as taxas elevadas de incidência das ISTs ainda representam um obstáculo significativo para o cumprimento dessas metas. A dificuldade em implementar ações integradas de cuidado à saúde e vigilância contribui para a persistência do problema, destacando a importância do acesso eficaz ao diagnóstico, tratamento e monitoramento na atenção primária à saúde (MS, 2021).

Por sua vez, a prevenção da sífilis envolve medidas combinadas que englobam educação sexual, uso regular de preservativos, testagem frequente, rastreamento de parceiros sexuais e tratamento precoce. Ademais, políticas governamentais são o primeiro pilar no combate a essa IST. Campanhas de conscientização e estratégias de testagem rápida são fundamentais para interromper a cadeia de transmissão, especialmente em populações de maior risco, como gestantes sujeitas a sífilis gestacional e congênita (GUINSBURG R, SANTOS AMN, 2010).

No âmbito dos hábitos de vida, fatores como o acesso à informação, a adesão a medidas preventivas e a busca ativa por tratamento são determinantes para o controle da sífilis. Programas de saúde pública voltados à promoção da testagem e ao tratamento precoce são essenciais para evitar complicações, sobretudo nos casos de sífilis congênita, em que a transmissão vertical pode resultar em graves sequelas para o feto, incluindo anomalias congênitas e óbito neonatal (SALOMÉ S *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, há um esforço crescente para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Estudos apontam para o potencial da azitromicina como alternativa promissora para o tratamento da sífilis, embora limitada a determinadas situações clínicas (SOUZA MX, *et al.*, 2023). Além disso, pesquisas envolvendo terapias combinadas e novos esquemas de tratamento estão sendo conduzidas para superar os desafios impostos pela resistência microbiana e garantir a erradicação eficaz da infecção.

Assim, este estudo teve como objetivo principal analisar os fatores associados à resistência aos tratamentos da sífilis e explorar alternativas terapêuticas emergentes, visando otimizar o manejo clínico e as estratégias de controle dessa infecção.

MÉTODOS

A pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica integrativa, de abordagem qualitativa e descritiva, cujo objetivo foi analisar os fatores associados à resistência aos tratamentos da sífilis e explorar alternativas terapêuticas recentes e atualizadas. A revisão bibliográfica permitiu a síntese do conhecimento já produzido sobre o tema, possibilitando uma compreensão ampla das melhores práticas assistenciais e das diretrizes aplicáveis à no contexto da resistência ao tratamento da sífilis.

A busca por materiais científicos foi realizada em bases de dados reconhecidas pela comunidade acadêmica, incluindo PubMed, Periódicos CAPES, SciELO, Google Acadêmico, LILACS e MEDLINE, além de diretrizes do Ministério da Saúde. Foram considerados estudos publicados entre 2015 e 2025, garantindo a utilização de dados atualizados e relevantes para a temática abordada.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, estudos qualitativos e quantitativos, revisões narrativas e diretrizes clínicas, publicados em português, inglês e espanhol, que abordam a resistência ao tratamento dessa IST. Por outro lado, foram excluídos artigos de revisão sistemática e meta-análises, publicações não indexadas em bases científicas, resumos de congressos, cartas ao editor, teses e dissertações não publicadas em periódicos revisados por pares.

2324

A busca bibliográfica foi realizada por meio de descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e pelo Medical Subject Headings (MeSH), garantindo a precisão dos termos utilizados. As palavras-chave empregadas foram “Sífilis”, “Resistência ao tratamento” e “alternativas terapêuticas”, entre outras variações pertinentes.

Após a seleção dos materiais, foi realizada uma análise crítica dos estudos, categorizando os achados conforme sua relevância e contribuição para o tema abordado. A síntese dos resultados foi organizada em eixos temáticos, permitindo uma discussão aprofundada sobre o impacto da doença e as estratégias adotadas para o seu manejo clínico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Enquanto problema de saúde pública, a sífilis é uma IST causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria espiroqueta patogênica capaz de invadir tecidos e disseminar-se pelo organismo, prevalecendo como um desafio devido a resistência bacteriana, apesar dos avanços

observados na farmacoterapia antibiótica (GHANEM KG, *et al.*, 2020; SOUZA MX, *et al.*, 2023).

Nesse contexto, a análise dos estudos selecionados revelou que a resistência ao tratamento da sífilis está frequentemente associada ao uso inadequado da penicilina, seja por falhas no esquema terapêutico, automedicação ou abandono precoce do acompanhamento clínico (TORRES PMA *et al.*, 2022). Além disso, condições sociais e estruturais, como desigualdade no acesso aos serviços de saúde e estigmatização dos pacientes, agravam o cenário, dificultando a adesão ao tratamento e aumentando a chance de falhas terapêuticas. Essas barreiras reforçam a necessidade de estratégias intersetoriais que integrem a dimensão biomédica com aspectos sociais e culturais do cuidado (HACKET C *et al.*, 2024).

Apresentando um curso clínico multifásico, a doença pode se manifestar em diferentes estágios. A fase primária, caracterizada pelo cancro duro; a fase secundária, na qual ocorrem manifestações sistêmicas, como lesões cutâneo-mucosas e linfadenopatia; a fase latente, onde a infecção permanece silenciosa; e a fase terciária, que pode acometer órgãos como o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular, levando a complicações graves, como neurosífilis e sífilis cardiovascular (BRANDENBURGER D, AMBROSINO E, 2021). Desse modo, caracterizando um quadro sistêmico e crônico, a sífilis possui gravidade variável, de acordo com o estágio de evolução, podendo afetar diversos órgãos e sistemas do corpo humano (SOUZA MX *et al.*, 2023).

Além de sua complexidade clínica, essa IST representa um grave problema de saúde pública global, sendo um quadro de notificação compulsória na apresentação de sífilis adquirida, sífilis em gestantes e sífilis congênita (TEIXEIRA VC *et al.*, 2023). No Brasil, a reemergência dessa condição enquanto problema de saúde pública exige não somente capacitação profissional, mas também atenção quanto ao diagnóstico precoce e tratamentos eficazes (TABISZ L *et al.*, 2012).

Ainda, de acordo com o Ministério da Saúde, dados epidemiológicos demonstram uma elevação acentuada de casos, com taxas de detecção de sífilis adquirida apresentando 742,47% de crescimento entre 2011 e 2021, passando de 9,3 casos/100 mil habitantes no primeiro para 78,5 casos/100 mil habitantes após esses 10 anos. Nesse mesmo período, foram notificados 1.035.942 casos de sífilis adquirida, 466.584 casos de sífilis em gestantes, 221.600 casos de sífilis congênita e 2.064 óbitos por sífilis congênita (BRASIL, 2022).

Diversos fatores contribuem para a disseminação da sífilis, destacando-se entre eles o baixo uso de preservativos, múltiplos parceiros sexuais, práticas sexuais desprotegidas, coinfecções com outras ISTs, incluindo o Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, *humman immunodeficiency virus* – HIV), e a dificuldade de acesso a serviços de saúde e testagem precoce (NUNES CACR *et al.*, 2024). Populações mais vulneráveis incluem profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis e gestantes, principalmente aquelas em situação de vulnerabilidade socioeconômica (NUNES CACR *et al.*, 2024; Ministério da Saúde, 2021).

Paralelamente, a literatura mais recente tem apontado alternativas terapêuticas em investigação, como o uso de antibióticos de segunda linha (azitromicina, ceftriaxona e doxiciclina), bem como a pesquisa de novas moléculas com potencial atividade frente ao *T. pallidum* (TPA). Ainda que promissoras, tais alternativas devem ser analisadas com cautela, tendo em vista relatos de resistência cruzada e a necessidade de ampliar ensaios clínicos de eficácia e segurança. Nesse sentido, a integração entre pesquisa científica, vigilância epidemiológica e prática clínica é fundamental para a consolidação de protocolos inovadores.

Por exemplo, a coinfecção com o HIV é um aspecto particularmente preocupante, pois a presença do *T. pallidum* pode aumentar a suscetibilidade ao HIV, além de dificultar a resposta imune ao tratamento antirretroviral. Pacientes vivendo com HIV apresentam maior risco de desenvolver neurosífilis e formas mais agressivas da doença, tornando essencial um diagnóstico precoce e uma abordagem terapêutica adequada (ANJOS VSN, *et al.*, 2023).

O tratamento de primeira linha para sífilis precoce é a penicilina G benzatina (BPG) (JANIER M *et al.*, 2016), sem tratamento rival de eficácia equivalente. A única alternativa atualmente disponível é um curso de 2 semanas de doxiciclina. Macrolídeos, como a azitromicina, não são recomendados em países europeus, Austrália ou China, devido às altas taxas de resistência a esses medicamentos em cepas de TPA. Nos EUA, a azitromicina ainda é listada como uma alternativa quando o tratamento com penicilina e doxiciclina não é viável; enquanto isso, há alta taxa de resistência ao macrolídeo no Brasil (WORKOWSKI KA, BOLAN GA, 2015).

Em um estudo realizado na África, observou-se que duas doses de azitromicina 1 g, administradas no mesmo dia, apresentaram eficácia semelhante à de uma única dose de BPG no tratamento da sífilis precoce (JANIER M *et al.*, 2016).

A resistência do *T. pallidum* aos macrolídeos e a falha do tratamento clínico surgiram rapidamente em todo o mundo em comunidades onde os macrolídeos foram usados como tratamento alternativo para a sífilis primária, bem como para outras infecções no período anterior de 12 meses. O primeiro caso documentado de sífilis resistente à eritromicina foi relatado em 1977, e os primeiros casos de resistência ao azitromicina surgiram entre homens que fazem sexo com homens (HSH) nos Estados Unidos entre 2002 e 2003 (VENTRE JME *et al.*, 2021).

Entretanto, foram identificadas mutações nos sítios A2058G e A2059G do gene 23S rRNA do TPA, associadas à resistência clínica à azitromicina. Enquanto a mutação A2059G ocorre de forma rara na América do Norte, Europa e Ásia, a mutação A2058G apresenta ampla disseminação nessas regiões. Por esse motivo, a azitromicina não é considerada uma alternativa segura à BPG nesses países (ŠMAJS D, PAŠTĚKOVÁ L, GRILLOVÁ L, 2015). Na França, o uso de doxiciclina para tratar a sífilis aumentou entre 2013 e 2017 devido à falta de BPG. A introdução da PrEP (Profilaxia Pré-Exposição) para HIV também contribuiu para o aumento de casos de ISTs, incluindo sífilis. A doxiciclina mostrou reduzir infecções por clamídia e, em menor grau, sífilis quando usada como PeP (Profilaxia Pós Exposição) (NIEUWENBURG S *et al.*, 2020).

2327

Desse modo, um achado importante desta pesquisa refere-se não somente ao aumento da resistência observada em diferentes contextos, mas também às diferentes abordagens para a mitigação desse cenário de acordo com alternativas terapêuticas atuais, conforme summarizado na Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores associados à resistência ao tratamento da sífilis e alternativas terapêuticas em investigação.

Eixo Temático	Principais Aspectos Identificados	Perspectivas Futuras
Fatores clínicos	Falhas no uso da penicilina, abandono do tratamento, coinfecções (HIV, hepatites).	Protocolos individualizados e monitoramento específico para grupos de risco.
Fatores sociais	Desigualdade no acesso à saúde, estigma social, automedicação.	Estratégias de educação em saúde e políticas inclusivas para ampliar adesão ao cuidado.
Alternativas terapêuticas	Uso de azitromicina, ceftriaxona e doxiciclina em contextos específicos.	Ampliação de ensaios clínicos e investigação de novas moléculas antibióticas.
Dimensão de políticas públicas	Necessidade de fortalecer a atenção primária, vigilância epidemiológica e formação profissional.	Garantia de acesso universal e integração entre ciência, clínica e saúde pública.

Fonte: Própria (2025).

Evidenciou-se também a relevância da realização de testes de sensibilidade e da adoção de protocolos mais individualizados para grupos de risco, buscando reduzir as taxas de recidiva e transmissão. Assim, é crucial investigar possíveis mecanismos de resistência em cepas de TPA, pois estudos até agora se concentraram principalmente na Ásia e em poucos países europeus (NIEUWENBURG S *et al.*, 2020).

Por fim, observa-se que o enfrentamento da resistência ao tratamento da sífilis não se restringe apenas à escolha da terapêutica, mas envolve um conjunto de medidas articuladas. O fortalecimento da atenção primária, a ampliação da testagem rápida, a educação em saúde voltada para a população e a capacitação contínua dos profissionais constituem pilares estratégicos. Ao mesmo tempo, é imprescindível investir em políticas públicas que garantam acesso universal, acompanhamento contínuo e combate às iniquidades sociais que perpetuam a vulnerabilidade à infecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão integrativa evidenciam que a resistência ao tratamento da sífilis resulta de uma interação complexa entre fatores clínicos, sociais e estruturais, que comprometem a eficácia terapêutica e a adesão dos pacientes. Além disso, observa-se a necessidade urgente de fortalecer o acesso universal ao diagnóstico precoce e ao acompanhamento contínuo, a fim de reduzir a incidência de falhas terapêuticas e recidivas. 2328

Ao mesmo tempo, a pesquisa aponta caminhos promissores com alternativas terapêuticas em estudo, que poderão ampliar as opções disponíveis no manejo da doença. Contudo, tais avanços devem caminhar em paralelo ao fortalecimento das políticas públicas, da vigilância epidemiológica e das ações de educação em saúde. Dessa forma, será possível construir estratégias integradas que respondam de forma mais efetiva ao desafio da resistência antimicrobiana e à persistência da sífilis como problema de saúde pública.

REFERÊNCIAS

ANJOS VSN *et al.* Perfil epidemiológico e clínico dos pacientes internados coinfetados com sífilis e hiv em um hospital referência, em salvador, Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2023;27: 103042, 2023.

BRANDENBURGER D, AMBROSINO E. The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review. *PLoS One*, 2021; 16(3): e0247649.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portal do Governo Brasileiro. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: sífilis 2022. Brasília: Ministério da Saúde, out. 2022.

GHANEM KG, RAM S, RICE PA. The modern epidemic of syphilis. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382(9):845-854, 2020.

GUINSBURG R, SANTOS AMN. Critérios diagnósticos e tratamento da sífilis congênita. São Paulo: Departamento de Neonatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, 2010.

Hackett C, Frank L, Heldt-Werle L, Loosier P. Provider-reported barriers in sexual health care services for pregnant women with syphilis: a mixed-methods study in Southern Colorado. *Sex Transm Dis*. 2024 May;51(5):337-41.

JANIER M, UNEMO M, DUPIN N, TIPLICA GS, PATEL R. 2014 European Guideline on the Management of Syphilis: prioritizing the evidence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2016; 30: 78–79.

WORKOWSKI KA, BOLAN GA. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases. *The Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015; 64: 1–137.

ŠMAJS D, PAŠTĚKOVÁ L, GRILLOVÁ L. Macrolide resistance in the syphilis spirochete, *Treponema pallidum* ssp. *pallidum*: can we also expect macrolide-resistant yaws strains?. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2015; 93: 678–683.

2329

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis - Secretaria de Vigilância em Saúde. Agenda estratégica para redução da sífilis no Brasil, 2020-2021 – Brasília, 2021.

NIEUWENBURG S, RIETBERGEN N, VAN ZUYLEN D, VERGUNST C, DE VRIES H. Erroneous treatment of syphilis with benzyl penicillin in an era of benzathine benzylpenicillin shortage. *Sexually Transmitted Infections*, 2020;96(7):552.

NUNES CACR, BATISTA CP, DO NASCIMENTO CS. A sífilis no século XXI: desafios e avanços no diagnóstico e tratamento. *RCMOS-Revista Científica Multidisciplinar O Saber*, 2024; 1(1).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. OMS. Estratégia global do setor de saúde sobre infecções sexualmente transmissíveis 2016-2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 64: 2021.

SALOMÈ S et al. Congenital syphilis in the twenty-first century: an area-based study. *European journal of pediatrics*, 2023; 182(1):41-51.

SOUZA, MX et al. Tratamento da sífilis na Atenção Primária: uso de azitromicina como alternativa à benzetacil. 2023.

TABISZ, L et al. Sífilis, uma doença reemergente. *Revista do Médico Residente*, 2012; 14(3).

TEIXEIRA, V. C. et al. Estratégia para aumentar a adesão ao tratamento de sífilis: terapias alternativas e sua eficácia. Editora Pasteur, 2023.

TORRES PMA, REIS ARP, SANTOS AST, NEGRINHO NBS, MENEGUETI MG, GIR E. Factors associated with inadequate treatment of syphilis during pregnancy: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2022;75(6):e20210965. doi:10.1590/0034-7167-2021-0965

VENTRE JME, MÜLLER EE, MAHLANGU MP, KULARATNE RS. *Treponema pallidum* macrolide resistance and molecular epidemiology in southern Africa 2008 a 2018. *Journal of Clinical Microbiology*, 2021;20;59(10):e0238520.